1933
Lane Medical Library

Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Medizinischen Fakultät

der

Hessischen Ludwigs-Universität

zu Gießen

vorgelegt von Eberhard Krug aus Darmstadt

Gedruckt mit Genehmigung
der medizinischen Fakultät zu Gießen

Referent: Priv.-Dozent Dr. Rossenbeck

Nicht einzeln im Buchhandel käuflich.

Sonderabdruck aus „Zeitschrift für Geburtshülfe und Gynäkologie".
105. Band, 3. Heft, 1933.
Herausgegeben von Geh. Med.-Rat Prof. Dr. W. STOECKEL in Berlin.
Verlag von FERDINAND ENKE in Stuttgart.

Aus der Universitäts-Frauenklinik Gießen.
(Direktor: Professor Rud. Th. v. Jaschke.)

Der Kalium-Kalziumgehalt des Blutserums in der Spätschwangerschaft.

Von Dr. **Eberhard Krug.**

Mit 5 Kurven.

Die physiologisch-chemische Forschung der letzten Jahrzehnte hat uns manche Erkenntnis hinsichtlich des Ionenhaushaltes im schwangeren Organismus gebracht. So wissen wir — wir entnehmen die folgenden Angaben dem Ergebnisbericht von A. Bock (1) —, daß in der Schwangerschaft eine Abnahme des Eisengehaltes im Blutserum stattfindet, wobei es jedoch noch ungewiß ist, ob diese Abnahme mit wachsender Schwangerschaft stetig fortschreitet. Das Chlor hält sich nach den übereinstimmenden Angaben aller Untersucher in den für die nichtschwangere Frau gültigen Grenzen. Die Untersucher, die den Magnesiumspiegel in der Schwangerschaft nachgeprüft haben, sind zu nicht ganz einheitlichen Ergebnissen gelangt. Doch vertritt die Mehrzahl den Standpunkt, daß er in der ersten Schwangerschaftshälfte der Norm entspricht, in den letzten Monaten aber leicht erniedrigt ist. Der Gehalt des Blutserums an anorganischem Phosphor scheint durch die Schwangerschaft nicht beeinflußt zu werden. Beim Natrium fanden die deutschen Untersucher leicht erniedrigte Werte, während die Amerikaner der Norm entsprechende feststellten. Auch über das Kalium herrscht noch keine einheitliche Meinung. Ein Teil der Untersucher fand erniedrigte Werte, ein anderer Teil erhöhte, wieder ein anderer Teil normale Werte. Über die Konzentrationsverhältnisse des Kalziums in der Schwangerschaft existieren eine große Zahl von Arbeiten, die aber in ihren Ergebnissen keineswegs konform gehen. Auch hier sind verminderte, normale und erhöhte Werte festgestellt worden. Wir sehen also, daß man von einem geschlossenen Gesamtbild des Ionenhaushaltes des schwangeren Organismus noch weit entfernt ist. Darum wird man jeden Beitrag, der geeignet ist, Licht in die chemischen Verhältnisse der Gestation zu werfen, begrüßen müssen: und so rechtfertigt sich wohl der Versuch, in dieser Arbeit die Konzentrationsverhältnisse der Ionen Kalzium und Kalium im Blutserum des schwangeren Organismus zu studieren.

Ein Blick in das dieser Frage gewidmete Schrifttum zeigt uns, daß die verschiedenen Untersucher zu teilweise doch recht wenig einheitlichen Ergebnissen gekommen sind. Lamers (2), der als einer der Ersten das Blutkalzium bestimmte, arbeitete nach eigener Methode: Das im Hirudinplasma gefällte Kalziumoxalat wurde mit Kaliumpermanganat titrimetrisch bestimmt. Er fand bei Nichtschwangeren im Durchschnitt 10,81 mg% Ca, in den letzten Monaten der Schwangerschaft dagegen eine Erhöhung auf 11,67 mg%. Erhöhte Kalziumwerte wie Lamers stellten verhältnismäßig wenige Untersucher fest, so Linzenmeier (3), Consoli (4), und Underhill und Dimick (5). Auch Günter K. F. Schultze (6) fand den Serumkalkgehalt in der zweiten Schwangerschaftshälfte an der oberen Grenze der Norm.

Innerhalb der physiologischen Schwankungsbreite liegen die Kalziumwerte nach den Ergebnissen von Denis und King (7), Frey (8), Handelmann (9), von Snertjukoff und Morosowa (10). Bodo und Liebmann (11), die das Serum gesunder Schwangerer nach dem Trendelenburgschen Verfahren der Froschherzdurchspülung auf ionisierten Kalk prüften, konnten keine Verminderung der Kalziumionen feststellen.

Die Mehrzahl der Untersucher gibt jedoch Zahlen an, die unter den Normalwerten der nichtschwangeren Frau liegen. So vor allem Kehrer (12), der den Kalkgehalt des Gesamtblutes bestimmte und zu dem Ergebnis kommt, daß der Blutkalk in der letzten Zeit der Schwangerschaft sich auffallend konstant hält, aber gegenüber der Norm von 10,18 mg% CaO etwas erniedrigt ist (9,22—9,25 mg% CaO). Auch Krebs und Briggs (13), Hetenyi und Liebmann (14), Stauder, Duncan und Sisson (15), Bock (16), von Öttingen (17), Damblé (18), Schönig (19), Hellmuth und Timpe (20), Salvesen (21), Widdows (22), Plaß und Bogert (23), Descamps (24), Bokelmann und Bock (25), Lourier (26), Miltschenko und Popoff (27), Martines und Lauretis (28) und Rossenbeck (29), welche zumeist nach den Methoden von Kramer-Tisdall oder de Waard arbeiteten, fanden die Kalziumwerte in der zweiten Schwangerschaftshälfte erniedrigt bzw. an der unteren Grenze der Norm. Kirk und King (30) kamen bei der Bestimmung des Kalziums im ultrafiltrierten Serum zu dem gleichen Ergebnis. Rodecurt (31) jedoch, der im Hochdruck-Ultrafiltrat des Serums arbeitete, fand das Kalzium sehr stark erniedrigt von 9,67 mg% (nichtschwanger) auf 6,76 mg% in der zweiten Schwangerschaftshälfte. Auch M. Adler (32), die das Kalzium nach Kramer-Tisdall bestimmte, stellte fest, daß von mens V—IX der Kalziumspiegel gleichmäßig erniedrigt ist, dann im mens X anscheinend eine leichte Erhöhung gegenüber den Vormonaten auftritt, der Kalziumspiegel sich aber immer noch unter der für Nichtschwangere gültigen Norm bewegt. Aus neuester Zeit stammt eine

Arbeit von Spiegler (33), der auf Grund eines Untersuchungsmaterials von 250 Fällen zu dem Schluß kommt, der Kalziumblutspiegel werde durch den Eintritt der Gravidität nicht geändert, sondern behalte den normalen, auch außerhalb der Schwangerschaft gültigen Wert bei. Allerdings habe es den Anschein, als ob im Verlaufe der Gravidität doch eine leichte Senkung des Kalziumspiegels auftrete, die sub partu wieder ausgeglichen erscheine.

Auch über das Verhalten des Kaliumblutspiegels in der Gestationsperiode besteht noch keine volle Einmütigkeit. Erniedrigte Kaliumwerte fanden von Öttingen (17), G. K. F. Schultze (6) und Petrowa (34); ebenso stellte Rossenbeck (29) eine „geringfügige, immerhin aber deutliche Erniedrigung des Serum-Kaliumwertes" fest. Denis und King (7), Krebs und Briggs (13), Underhill und Dimick (5), sowie Ivanyi, Linzenmeier und Rodecurt (35) konnten normale Werte feststellen. Nach Stauder, Duncan und Sisson (15) jedoch ist der Kaliumblutspiegel in der Schwangerschaft leicht erhöht. Auch Spiegler (33) kommt in der oben erwähnten Arbeit zu dem Ergebnis, daß der Kaliumspiegel des Blutes durch den Eintritt der Schwangerschaft eine Beeinflussung erfahre. Es bestehe eine Tendenz zum Ansteigen mit fortschreitender Schwangerschaft in etwa 60% der Fälle. Aus den angeführten Ergebnissen der verschiedenen Untersucher erhellt, daß das Verhalten des Kalzium- wie auch des Kaliumspiegels im Blut während der physiologisch verlaufenden Schwangerschaft noch keineswegs klargestellt ist.

Die umstehende Tabelle soll eine Übersicht über die bisherigen Ergebnisse der einzelnen Forscher gewähren.

Unsere eigenen Untersuchungen beziehen sich auf 30 gesunde Hausschwangere in der zweiten Schwangerschaftshälfte, und zwar befanden sich

5	Frauen	im	VII.	Monat
6	„	„	VIII.	„
8	„	„	IX.	„
11	„	„	X.	„

Untersuchungen in der ersten Hälfte der Schwangerschaft ließen sich in der nötigen Anzahl aus äußeren Gründen nicht ermöglichen.

Zum Zwecke der Serumgewinnung wurde den Schwangeren das Blut früh morgens nüchtern aus der ungestauten (bzw. nur im Augenblick der Punktion leicht gestauten) Kubitalvene entnommen. Es wurde nach dem Vorgehen von Rossenbeck (29) in enghalsigen Standzylindern mit gut eingeschliffenem Glasstopfen aufgefangen, und die verschlossenen Zylinder sofort in möglichst wagrechte Lage gebracht, um das Abpressen des Serums zu fördern. Nach Eintritt der völligen Gerinnung wurde der Zylinder wenige Male vorsichtig um seine Achse gedreht, wobei sich der Blut-

Nr.	Name	Jahr	Ergebnis		Methode
			schwanger	normal	
			Kalzium		
1	Lamers	1912	11,67	10,81	eigene (Plasma)
2	Linzenmeier	1913	Vermehrung in der 2. Hälfte der Schwangerschaft	—	—
3	Kehrer	1920	9,22—9,25 CaO	10,18	eigene (Vollblut)
4	Underhill & Dimick	1923	8,3	5,8—8,0	Kramer-Tisdall (Blut)
5	Krebs & Briggs	1923	7,5—10,0	9,0—11,0	eigene
6	Salvesen	1923	Tendenz z. Abfall	9,5—10,5	? (Serum)
7	Widdows	1923	9,4 mg CaO	10—11	eigene (Serum)
8	Plaß & Bogert	1923	8,8—9,0	9,7	Kramer-Tisdall (Serum)
9	Denis & King	1924	10,2 - 11,8	9,0—11,0	Kramer-Howland (Serum)
10	Consoli	1925	9,5	9,0	?
11	G. K. F. Schultze	1925	an der oberen Grenze der Norm	9,5—10,5	Kramer-Tisdall (Serum)
12	Bodo & Liebmann	1925	keine Verminderung	—	Trendelenburg (Serum)
13	Hetenyi & Liebmann	1925	10,45 (9—11)	10,5—12	de Waard (Serum)
14	Stander, Duncan & Sisson	1925	9,6	9,9	Kramer-Tisdall (Plasma)
15	Kirk & King	1926	Absinken des Ca-Spiegels	—	? (Ultrafilter)
16	Handelmann	1926	11,3 (10,6—11,5)	11,3	Kramer-Howland (Serum)
17	Frey	1927	11,2	11,3	Kramer-Tisdall (Serum)
18	Bock	1927	9,18	9,65	„ „
19	v. Oettingen	1927	9,8	10,2	? (Serum)
20	Schönig	1927	9,25 (7,1—11,15)	10,5—11,5	de Waard (Serum)
21	Descamps	1927	9,7	?	?
22	Bokelmann & Bock	1927	9,43	9,91	Kramer-Tisdall (Serum)
23	Lourier	1927	12,1	12,7	?
24	Miltschenko & Popoff	1927	8,93	?	?
25	Rodecurt	1928	6,76	9,67	de Waard (im Ultrafiltrat)
26	Snertjukoff & Morosowa	1928	9,24—13,5	9,0—13,7	Pincussen
27	Martines & Lauretis	1928	10,8	12,5	?
28	Hellmuth & Timpe	1929	9,7	10,5	de Waard (Serum)
29	Damblé	1930	9,36	9,97	Kramer-Tisdall (Serum)
30	M. Adler	1930	8,32—8,81	9,64	„ „
31	Spiegler	1930	9,90—10,11	10,2	„ „
32	Rossenbeck	1930	11,5	10,0	„ „
			Kalium		
1	Krebs & Briggs	1923	18,3—28,6	20,0	Doisy (Serum)
2	Underhill & Dimick	1923	204	142—297	Kramer-Tisdall (Blut)
3	Denis & King	1924	18,4—23,0	20,5	„ (Serum)
4	G. K. F. Schultze	1925	niedr. normal od. leicht vermindert	18—20	„ „
5	Stander, Duncan & Sisson	1925	21,2	20,2	Briggs (Plasma)
6	v. Oettingen	1927	20,2	21,2	? (Serum)
7	Linzenmeier, Ivanyi & Rodecurt	1927	normale Werte	—	?
8	Petrowa	1928	28,3	—	Kramer-Tisdall
9	Spiegler	1930	21,5—21,7	20,0	„ (Serum)
10	Rossenbeck	1930	19,3	20.0	Kramer-Tisdall-Tschopp (Serum)

kuchen als ganzes von der Glaswand ablöste und sich das an der Wand haftende Kondenswasser mit dem Serum vereinigte. Den Zylinder ließen wir genau 2 Stunden stehen. Bei kürzerer Zeitdauer war die Ausbeute an Serum zu gering, längeres Stehenlassen jedoch hätte eine Fehlerquelle geschaffen infolge der Diffusion des Kaliums aus den Blutkörperchen in das Serum, die im Schwangerenblut 6 mg% K in 24 Stunden beträgt (Spiro [36]). Nach diesen 2 Stunden wurde das Serum vorsichtig in Zentrifugiergläser dekantiert und 10 Minuten lang bei einer Geschwindigkeit von 3000 Touren in der Minute zentrifugiert. Danach wurde das über den wenigen am Boden sitzenden Blutkörperchen überstehende klare Serum nochmals dekantiert und weitere 5 Minuten in die Zentrifuge gegeben. Nach dem beschriebenen Arbeitsgang konnten wir sicher sein, ein von körperlichen Bestandteilen absolut freies, nicht im geringsten hämolytisches oder sonstwie verändertes Serum zu besitzen.

Ein Teil des Serums wurde nun nach der von Rossenbeck (37) ausgearbeiteten Methode der „Veraschung im geschlossenen System" in von organischen Bestandteilen freie Lösungen übergeführt. Grundsätzlich wurde nach Möglichkeit jede Kalium- und jede Kalziumbestimmung sowohl im Serum direkt als auch in der Aschenlösung durchgeführt. Auch wurde Wert darauf gelegt, jede Bestimmung im unveraschten Serum noch am Tage der Blutentnahme anzusetzen. Auf diese Weise glauben wir gewisse Fehler ausgeschaltet zu haben (Abspaltung von NH_3 aus den Eiweißkörpern des unveraschten Serums und dadurch bedingt zu hohe Kaliumwerte usw.).

Die Kalziumbestimmung erfolgte nach der Methode von Kramer-Tisdall (38): Das Kalziumion wird als schwerlösliches Oxalat gefällt und nach Auflösen in Schwefelsäure mit 0,01 n-Kaliumpermanganat-Lösung titriert. Die Anzahl verbrauchter ccm 0,01 n-$KMnO_4$-Lösung, multipliziert mit 10, ergibt die Anzahl mg Ca in 100 ccm Serum. Das Kalium wurde — ebenfalls nach Kramer-Tisdall (39) — als schwerlösliches Kaliumkobaltihexanitrit $K_2NaCo(NO_2)_6 . H_2O$ gefällt und das Nitrit mit n/100 Kaliumpermanganat-Lösung titriert. Zur Errechnung der Kaliumwerte haben wir die Zahl der verbrauchten ccm 0,01 n-$KMnO_4$-Lösung jedoch nicht mit 7,1 multipliziert, wie Kramer-Tisdall es angeben, sondern in Übereinstimmung mit Tschopp (40) in Basel den Faktor 6,5 gewählt, dessen Richtigkeit auch wir an vielen Modellversuchen erprobt haben.

Wenn wir nunmehr zur Betrachtung unserer Ergebnisse kommen, so sei zuvor bemerkt, daß wir unsere Werte nicht wie üblich in Milligramm-Prozenten, sondern in Milligramm-Äquivalenten ausgedrückt haben. Denn es geht unseres Erachtens nicht an, Milligramm-Prozentwerte miteinander zu vergleichen und z. B. bei einem Gehalt des normalen Serums von 20 mg% K und 10 mg% Ca die Behauptung aufzustellen, es sei in diesem Serum dop-

pelt so viel Kalium wie Kalzium enthalten. Man muß vielmehr bedenken, daß das Kalzium 2-wertig, das Kaliumion 1-wertig ist, daß also z. B. das Kalziumion kraft seiner Wertigkeit fähig ist, die doppelte Menge Chlorionen zu binden wie das Kaliumion. Man kann also den natürlichen Verhältnissen im Organismus nur derart nahekommen, daß man Äquivalentgewichte zueinander in Beziehung setzt. Wir wählen aus Zweckmäßigkeitsgründen die Milligramm-Äquivalente. Unter Zugrundelegung eines Normalwertes von 20,0 mg% für Kalium und 10,0 mg% für Kalzium (L. Seitz, Kongreßreferat) ergibt sich also, daß bei einem Äquivalentgewicht des Kaliums = 39,10 und des Kalziums = 20,04 im normalen Serum 5,1 mg-Äquivalente Kalium und 5,0 mg-Äquivalente Kalzium enthalten sind.

Betrachten wir nunmehr die Ergebnisse:

Tabelle 1.

Kalium- und Kalziumwerte in Milligrammprozent (pro 100 ccm Serum).

Patientin		mens	unverascht		verascht	
			K	Ca	K	Ca
F.	Geb.-Journ. 204/1931	VII	16,57	9,30	—	—
Ro.	„ 203/1931	VII	16,76	9,48	19,34	9,71
We.	„ 221/1931	VII	18,18	—	18,37	11,07
Wü.	„ 306/1931	VII	—	—	16,17	9,26
We.	„ 154/1931	VIII	16,76	9,67	18,17	9,69
M.	„ 156/1931	VIII	17,28	8,58	17,87	9,93
Sch.	„ 195/1931	VIII	16,32	9,26	17,12	9,13
Schm.	„ 163/1931	VIII	15,55	10,07	17,31	10,17
Bl.	„ 244/1931	VIII	—	—	17,82	10,57
Mä.	„ 273/1931	VIII	—	—	17,09	9,70
Kl.	„ 105/1931	IX	17,31	9,29	17,87	9,30
Mo.	„ 106/1931	IX	19,31	9,67	19,86	10,05
Schn.	„ 116/1931	IX	16,68	9,62	19,05	10,31
Al.	„ 149/1931	IX	16,64	9,50	19,22	9,74
Le.	„ 165/1931	IX	—	—	18,96	10,28
Pr.	„ 164/1931	IX	17,08	9,35	16,95	9,32
Pe.	„ 232/1931	IX	—	—	18,42	9,28
Eu.	„ 95/1931	IX	18,53	—	19,09	10,69
Hö.	„ 90/1931	X	18,18	—	19,76	10,98
L.	„ 134/1931	X	—	—	19,47	10,48
H.	„ 47/1931	X	19,96	10,57	20,33	11,22
K.	„ 39/1931	X	17,63	8,72	19,61	9,83
H.	„ 76/1931	X	19,06	—	19,72	11,11
Nö.	„ 94/1931	X	19,89	9,79	20,01	9,88
Ar.	„ 145/1931	X	17,69	9,74	17,34	9,74
Ma.	„ 158/1931	X	19,15	9,98	19,04	9,94
La.	„ 167/1931	X	20,55	11,64	17,09	9,60
Me.	„ 30/1931	X	19,10	8,91	19,60	9,70
Ko.	„ 185/1931	X	19,85	9,79	20,17	9,89
	Mittelwerte	VII	17,16	9,40	17,96	10,02
		VIII	16,48	9,40	17,56	9,88
		IX	17,60	9,50	18,68	9,88
		X	19,10	9,89	19,29	10,21

Tabelle 1 zeigt eine Übersicht über die gefundenen Werte, ausgedrückt in Milligrammprozent; in Tabelle 2 finden wir die gleichen Werte, umgerechnet auf die Einheit des Milligramm-Äquivalents. In den Kurven I und II sind die letzteren Einzelwerte graphisch aufgezeichnet, wobei bemerkt sei, daß jeder Einzelwert das Ergebnis von mindestens zwei untereinander übereinstimmenden Analysen ist. Kurve I enthält die im unveraschten, Kurve II die im veraschten Serum gewonnenen Resultate. Die graphische Aufzeichnung soll einen rascheren und umfassenderen Überblick über die Tendenz der Konzentrationsverhältnisse gewähren, als es die tabellarische Zusammenstellung ermöglicht. Die Kurven III und IV bringen die Mittelwerte aus den oben aufgezeichneten Einzelwerten. In Kurve III sind die Mittelwerte für Kalium und Kalzium enthalten, die wir

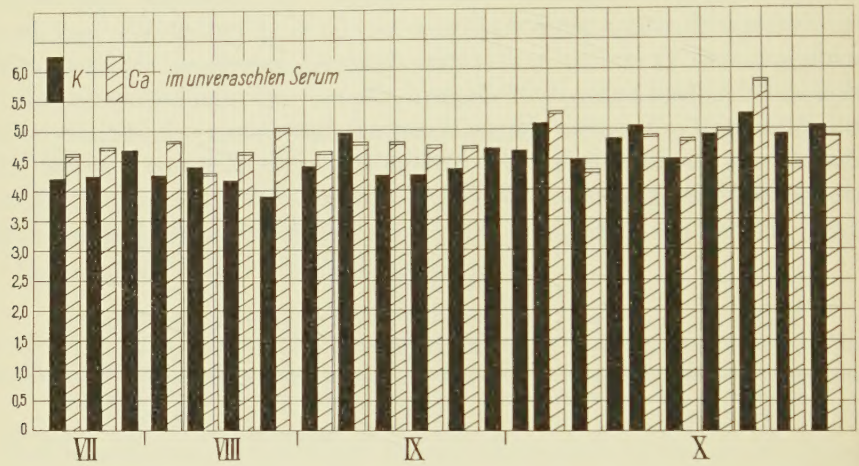
Tabelle 2.

Kalium- und Kalziumwerte in Milligrammäquivalenten (in 100 ccm Serum).

Patientin	mens	unverascht			verascht		
		K	Ca	Quotient	K	Ca	Quotient
F. Geb.-Journ. 204/1931	VII	4,22	4,65	0,91	—	—	—
Ro. „ 203/1931	VII	4,27	4,74	0,90	4,93	4,86	1,01
We. „ 221/1931	VII	4,64	—	—	4,68	5,54	0,85
Wü. „ 306/1931	VII	—	—	—	4,12	4,63	0,89
We. „ 154/1931	VIII	4,27	4,84	0,88	4,63	4,85	0,95
Mu. „ 156/1931	VIII	4,41	4,29	1,03	4,56	4,97	0,92
Sch. „ 195/1931	VIII	4,16	4,63	0,90	4,37	4,57	0,96
Schm. „ 163/1931	VIII	3,97	5,04	0,79	4,42	5,09	0,87
Bl. „ 244/1931	VIII	—	—	—	4,55	5,29	0,86
M. „ 273/1931	VIII	—	—	—	4,36	4,85	0,90
Kl. „ 105/1931	IX	4,42	4,65	0,95	4,56	4,65	0,98
Mo. „ 106/1931	IX	4,93	4,84	1,02	5,07	5,03	1,01
Sch. „ 116/1931	IX	4,25	4,81	0,88	4,86	5,16	0,94
Al. „ 149/1931	IX	4,24	4,75	0,89	4,91	4,87	1,01
Le. „ 165/1931	IX	—	—	—	4,83	5,14	0,94
P. „ 164/1931	IX	4,36	4,68	0,93	4,32	4,66	0,93
Pe. „ 232/1931	IX	—	—	—	4,70	4,64	1,01
Ei. „ 95/1931	IX	4,72	—	—	4,87	5,35	0,91
Hö. „ 90/1931	X	4,63	—	—	5,04	5,49	0,92
La. „ 134/1931	X	—	—	—	4,97	5,24	0,95
Ha. „ 47/1931	X	5,09	5,28	0,96	5,18	5,62	0,92
K. „ 39/1931	X	4,50	4,36	1,03	5,00	4,92	1,02
H. „ 76/1931	X	4,87	—	—	5,03	5,56	0,91
Nö. „ 94/1931	X	5,07	4,90	1,04	5,10	4,94	1,03
Ar. „ 145/1931	X	4,51	4,87	0,93	4,43	4,87	0,91
Ma. „ 158/1931	X	4,89	4,99	0,98	4,86	4,97	0,98
La. „ 167/1931	X	5,24	5,82	0,90	4,36	4,80	0,91
Me. „ 30/1931	X	4,88	4,46	1,09	5,00	4,85	1,03
Ko. „ 185/1931	X	5,04	4,90	1,03	5,14	4,95	1,04
Mittelwerte	VII	4,38	4,70	0,925	4,58	5,01	0,91
	VIII	4,20	4,70	0,90	4,48	4,94	0,91
	IX	4,49	4,75	0,95	4,76	4,94	0,94
	X	4,87	4,94	0,99	4,92	5,11	0,96

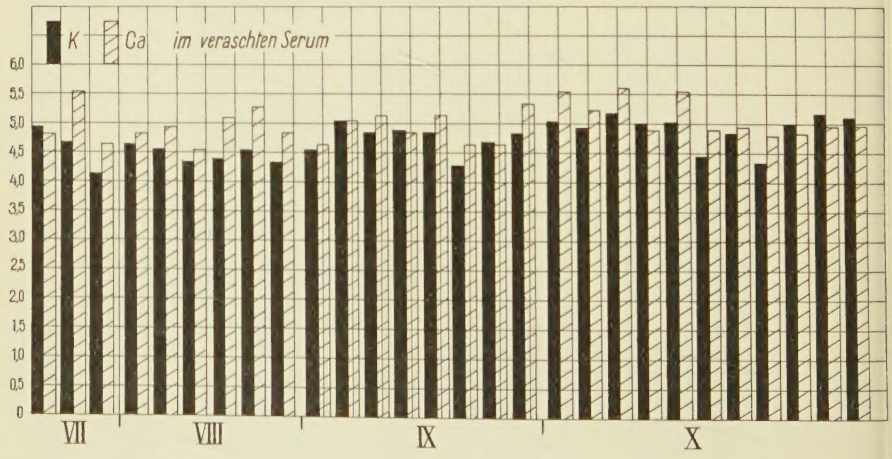
in den nach der Methode der Veraschung im geschlossenen System veraschten Seren gewonnen haben. Aus dieser Kurve ergibt sich, daß der Kalziumspiegel im Serum der Frau durch die Schwangerschaft keine

Kurve I.



nennenswerte Beeinflussung erfährt. Die Erniedrigung von 5,01 mg-Äquivalent im mens VII auf 4,94 mg-Äquivalent im mens VIII und IX fällt nicht ins Gewicht, und auch die Erhöhung auf 5,11 im mens X ist

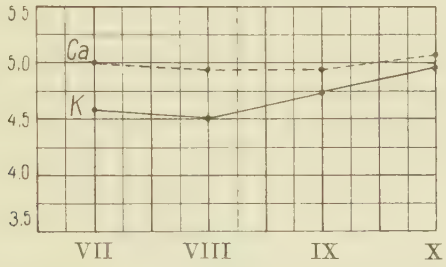
Kurve II.



irrelevant. Anders ist es hingegen beim Kaliumspiegel des Serums. Auch die Kaliumwerte bewegen sich noch innerhalb der physiologischen Grenzen, die nach Adler (42) zwischen 16 und 24 mg% liegen, nach unserer Bezeichnung also zwischen 4,0 und 6,1 mg-Äquivalent. Doch ist nicht zu

verkennen, daß die Werte sich durchweg in der Nähe der unteren Grenze der Norm halten. So sehen wir im 7. Monat der Schwangerschaft einen Wert von 4,58 mg-Äquivalent, im 8. Monat sogar 4,48 mg-Äquivalent. Im weiteren Verlauf der Schwangerschaft nähern sich die Kaliumwerte wieder stark der Norm: im 9. Monat 4,76 mg-Äquivalent, im 10. Monat steigt der Kaliumgehalt des Serums sogar auf 4,92 mg-Äquivalent und erreicht

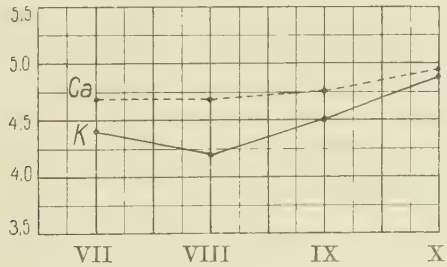
Kurve III.



damit beinahe die Norm der nichtschwangeren gesunden Frau von 5,1 mg-Äquivalent.

In Kurve IV sind die Mittelwerte aus den Kalium- und Kalziumwerten, die durch Fällung im frischgewonnenen unveraschten Serum erhalten wurden, graphisch aufgezeichnet. Auch hier bewegen sich die Kal-

Kurve IV.



ziumwerte in einer stetigen Kurve, die von 4,70 mg-Äquivalent im 7. und 8. Monat und 4,75 mg-Äquivalent im 9. auf 4,94 mg-Äquivalent im 10. Monat der Schwangerschaft ansteigt. Die Kalium-Ionen-Konzentration im Schwangerenserum hingegen fällt von 4,38 mg-Äquivalent im 7. Monat auf 4,20 mg-Äquivalent im 8. Monat ab, um dann auf 4,49 mg-Äquivalent im 9. und 4,87 mg-Äquivalent im 10. Monat anzusteigen. Vergleichen wir nun die Werte im veraschten Serum mit denen, die wir im unveraschten Serum direkt gewonnen haben, so ergibt sich, daß die biologische Tendenz beider Kurven die gleiche Richtung aufweist, daß jedoch die Werte, die im unveraschten Serum gewonnen wurden, um etwa

5% niedriger liegen als die aus den Aschenlösungen erhaltenen. Es mag dies dadurch bedingt sein, daß ein Teil der Elemente Kalium und Kalzium bei der Fällung im unveraschten Serum vermöge ihrer Zustandsform von dem Fällungsmittel nicht erfaßt wird. Vom Kalzium wissen wir ja, daß es im Serum in 3 Formen vorkommt (L. Seitz [44]):

1. als 2 wertiges Ca-Ion,
2. als undissoziiertes Salz $Ca(HCO_3)_2$,
3. als kolloidale Ca-Eiweißverbindung.

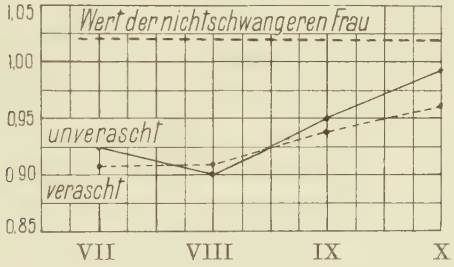
Dagegen wird ja durch die Veraschung jegliches organische Material vernichtet, und die Minerale liegen in der Aschenlösung als Ionen vor. Es sei jedoch nochmals betont, daß die biologische Tendenz beider Kurven durch diesen Unterschied keine Beeinflussung erfährt. Beide Kurven bieten dasselbe Bild: die Ca-Kurve zeigt eine unbedeutende, die K-Kurve eine stärkere Tendenz zum Anstieg, so daß die „Differenzzone" zwischen beiden Linien schmäler wird. Dieses Schmälerwerden der Differenzzone bedeutet: in den letzten vier Monaten der Schwangerschaft tritt in der Gesamtkonzentration an Kalium und Kalzium eine leichte, immerhin aber deutliche Verschiebung zugunsten des Kaliums ein. Daß damit zunächst nichts über die biologische Aktivität beider Ionen ausgesagt ist, liegt auf der Hand. Denn wir wissen aus den Untersuchungen Spieglers (43), daß neben Veränderungen in den Gesamtionenmengen auch noch Veränderungen einzelner Fraktionen derselben einhergehen. So ließ sich durch Ultrafiltration und Elektro-Ultrafiltration feststellen, daß in der Schwangerschaft das Kalium eine Zunahme seiner Diffundibilität erfährt und im Gegensatz dazu die Diffundibilität des Kalziums sich vermindert. Mit diesen Veränderungen sollen nach Spieglers Ansicht klinische Erscheinungen der Schwangerschaft zusammenhängen, so z. B. die Ödembereitschaft und die Steigerung der galvanischen Nerv-Muskel-Erregbarkeit.

In Kurve V haben wir nun das Verhältnis der beiden Elemente, den Quotienten K/Ca aufgezeichnet, und zwar im veraschten wie im unveraschten Serum. Was in den Kurven III und IV aus dem leichten Ansteigen beider Linien und dem Schmälerwerden der Differenzzone schon abzulesen war, finden wir hier bestätigt: ein Ansteigen des Quotienten K/Ca mit fortschreitender Schwangerschaft, d. h. eine zunehmende Verschiebung zugunsten des Kaliums. Im veraschten Serum liegt der Quotient im 7. Monat der Schwangerschaft bei 0,91, im 8. Monat hat er den gleichen Wert, um dann im 9. Monat auf 0,94 und im 10. auf 0,96 anzusteigen. Die Werte des Quotienten im unveraschten Serum zeigen im wesentlichen dasselbe Bild: zwar fällt der Quotient von 0,925 im 7. Monat auf 0,90 im 8. Monat, von da ab ist jedoch eine Tendenz zur Erhöhung auf 0,95 im 9. Monat und endlich auf 0,99 im

10. Monat deutlich ausgeprägt. Gegenüber der Norm von 1,02 bei der gesunden nichtschwangeren Frau sind die Werte des Quotienten K/Ca also leicht erniedrigt, um sich in den letzten Monaten der Schwangerschaft dem Durchschnittswert für Nichtschwangere zu nähern.

Setzen wir nun die von uns erhaltenen Resultate in Beziehung zu den in der Literatur beschriebenen, so befinden wir uns betr. des Kalziumspiegels, dem ja schon ein reiches Schrifttum gewidmet ist, in Übereinstimmung mit der Mehrzahl der Autoren, die diesen an der unteren Grenze der Norm feststellten. Den Kaliumblutspiegel fanden wir ebenso wie G. K. F. Schultze und von Öttingen leicht herabgesetzt, bzw. an der unteren Grenze der Norm. Gleich Spiegler konnten auch wir eine Tendenz zum

Kurve V.



Ansteigen im Verlaufe der Gravidität beobachten, jedoch liegt unsere Kaliumkurve, bei gleicher Tendenz, im ganzen um etwa 2,5—3 mg tiefer als seine Werte. Vielleicht ist dieser Unterschied, mindestens zu einem Teil, durch den von uns als richtig erkannten Faktor 6,5, den wir bei Errechnung der Kaliumwerte statt des von Kramer-Tisdal angegebenen = 7,1 angewandt haben, zu erklären. Abschließend sei nochmals betont, daß unsere Ergebnisse, sowohl der Kalium- als auch der Kalziumspiegel, sich durchweg innerhalb der für die nichtschwangere gesunde Frau geltenden Grenzen halten.

Welche Schlußfolgerung ergibt sich nun aus unseren Untersuchungen? Es ist bekannt und durch Tierversuche und klinische Beobachtungen sichergestellt, daß Kalium und Kalzium in mancher Hinsicht Antagonisten sind. Es sei in Anlehnung an L. Seitz (44) nur an folgendes erinnert: Auf den Magendarmtrakt wirkt Kalzium erschlaffend, Kalium tonussteigernd; an der quergestreiften Muskulatur treten nach Kaliumüberdosierung Krämpfe auf, die auf Kalziumzufuhr sistieren; die Phagozytose wird durch Kalziumübergewicht gefördert, durch Überwiegen des Kaliums dagegen gehemmt; am Herzen löst das Überwiegen von Kalzium eine Verstärkung der Systole und schließlich systolischen Herzstillstand aus, das

Überwiegen von Kalium demonstriert sich in einer Verstärkung der Diastole. Also ganz allgemein haben die Kationen Kalium und Kalzium einen Einfluß auf das vegetative Nervensystem, und zwar wirkt Kalziumüberschuß im Sinne einer Reizung des Sympathikus, Kaliumüberschuß im Sinne einer Vagusreizung. Ja, umgekehrt führt Sympathikusreizung zu einer Kalziumanreicherung im Gewebe bzw. den Zellmembranen und Vagusreizung zu einer Anreicherung von Kalium. Nach Zondek (45), der die letzterwähnte Auffassung vertritt, sollen sogar Nerven- und Ionenwirkung nicht nur gleichsinnig verlaufen, sondern miteinander identisch sein. Diese innigen Wechselbeziehungen zwischen dem vegetativen Nervensystem und den Kationen Kalium und Kalzium haben nun die Frage nahegelegt, ob sich in der Schwangerschaft Veränderungen im Kalium-Kalzium-Spiegel des Blutserums finden lassen, die eine Erklärung geben könnten für die vegetative Labilität der schwangeren Frau. Es sei hier nur an die Innervationsstörungen der Vasomotoren, an die Ödembereitschaft, die Neigung zur Hypertension, an die Übererregbarkeit der Nerven des Magens und der Gallenwege, sowie an die von L. Seitz und Thierry (46) festgestellte, mit fortschreitender Schwangerschaft progressiv ansteigende, galvanische Nerv-Muskel-Erregbarkeit erinnert.

Unsere Ergebnisse, die wir oben eingehend besprochen haben, dürfen wir nochmals kurz zusammenfassen: Während des von uns untersuchten Schwangerschaftsabschnittes liegt der K/Ca-Quotient unter der für die nichtschwangere Frau gültigen Norm. Während er jedoch zu Beginn dieses Abschnittes, d. h. im 7. und 8. Monat erheblich unter dem Normalwert liegt, mit anderen Worten: ein deutliches relatives Übergewicht des Kalziums über das Kalium besteht, beginnt schon im 9. Monat der Wert des Quotienten leicht anzusteigen, um endlich im 10. Monat der Schwangerschaft sich stark der Norm von 1,02 zu nähern; dieses Ansteigen bedeutet, daß gegen Ende der Schwangerschaft, und am ausgesprochensten im 10. Monat, eine Rückverschiebung des K/Ca-Quotienten zugunsten des Kaliums eintritt, und daß das bis dahin bestehende relative Übergewicht des Ca sich auszugleichen beginnt. Wenn also Verschiebungen des K/Ca-Gleichgewichtes im Blute überhaupt eine ausschlaggebende Bedeutung für Reaktionsänderungen im vegetativen System zukommt, so müßten wir — unter dem Gesichtswinkel der von uns beobachteten Verschiebung des K/Ca-Quotienten gesehen — etwa um die Zeit des 7.—8. Schwangerschaftsmonates eine mehr oder weniger ausgesprochene sympathicotonische und gegen das Schwangerschaftsende hin eine Rückkehr dieser sympathicotonischen Reaktion zur „normotonischen" Reaktionslage des vegetativen Systems erwarten. Tatsächlich ist aber weder das eine, noch das andere der Fall, den

L. Seitz (44) hat ja auch schon darauf hingewiesen, daß es nach dem heutigen Stand unserer Kenntnisse zwecklos ist, über die Frage zu diskutieren, ob die Schwangerschaft mit einer Vagotonie oder Sympathicotonie schlechtweg einhergeht, da wir in der Schwangerschaft, je nach dem in Betracht gezogenen Organsystem — und offenbar unabhängig vom Zeitpunkt der Schwangerschaft — Umstellungen sowohl im sympathico- als auch in vagotonischer Richtung finden; als Beispiele seien nur genannt für ersteres die Hypertensionsbereitschaft und die Neigung zu Asthma bronchiale, als Beispiel für letzteres der Ptyalismus und die bekannten Erregungszustände des Magens und der Gallenwege. Demnach können auch Verschiebungen der K/Ca-Relation im Blut unmöglich für die vegetative Umstellung dieses oder jenes Organs in der einen oder anderen Richtung verantwortlich gemacht werden, da in diesem Fall — infolge der überall gleichmäßigen Zusammensetzung des Blutes — die Richtung der Umstimmung im vegetativen System bei allen Organsystemen die gleiche sein müßte, was aber mit den oben erwähnten, mannigfachen klinischen Beobachtungen im Widerspruch steht.

Literatur.

1. Bock, A., Ber. Gyn. u. Geb. 1930, 18, 1. — 2. Lamers, Zeitschr. Geb. u. Gyn. 1912, 71, 393. — 3. Linzenmeier, Zbl. Gyn. 1913, 37, 958. — 4. Consoli, Ber. Gyn. u. Geb. 6, 412; Riv. Ital. di ginecol. 1925, 2. — 5. Underhill und Dimick, Ber. 4, 201; Journ. of biol. Chem. 1923, 58. — 6. Schultze, G. K. F., Arch. f. Gyn. 1925, 126, 35. — 7. Denis und King, Amer. J. Obstetr. 1924, 7. — 8. Frey, Zbl. Gyn. 1927, 17, 1069. — 9. Handelmann, Ber. 1926, 11, 173; Arch. of int. med. 1926, 37. — 10. Snertjukoff und Morosova, Mschr. f. Geb. u. Gyn. 1928, 78, 237. — 11. Bodo und Liebmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1925, 109, 178; Ber. 9, 893. — 12. Kehrer, Arch. f. Gyn. 1920, 112, 487. — 13. Krebs und Briggs, Amer. J. of obstetr. u. gynecol. 1923, 5, 67. — 14. Hetenyi und Liebmann, Med. Kl. 1921, Nr. 51. — 15. Stander, Duncan und Sisson, Ber. 1925, 8, 921; Bull. of the Johns Hopkins hosp. 36, 411. — 16. Bock, Klin. Wschr. 1927, Nr. 23. — 17. v. Oettingen, Arch. f. Gyn. 1927, 129. — 18. Damblé, Arch. f. Gyn. 1930, 140. — 19. Schönig, Zbl. Gyn. 1927, S. 1069. — 20. Hellmuth und Timpe, Arch. f. Gyn. 1930, 141. — 21. Salwesen, Ber. 5, 9; Norsk. Mag. f. laegewidenskaben 1923, 84. — 22. Widdows, Ber. 1, 369; Biochem. Journ. 1923, 17. — 23. Plass und Bogert, Ber. 3, 88; Amer. J. Obstetr. 1923, 6. — 24. Descamps, zit. nach Bock, Ber. 18, 17. — 25. Bokelmann und Bock, Arch. f. Gyn. 1928, 133. — 26. Lourier, zit. nach Bock, Ber. 18, 17. — 27. Milschenko und Popoff, zit. nach Bock, Ber. 18, 17. — 28. Martines und Lauretis, zit. nach Bock, Ber. 18, 17. — 29. Rossenbeck, Arch. f. Gyn. 1930, 145. — 30. Kirk und King, Ber. 11, 712; Journ. of lab. a. clin. med. 1926, 11, 928. — 31. Rodecurt, Zeitschr. Geb. u. Gyn. 1928, 93, 410. — 32. Adler, M., Arch. f. Gyn. 1930, 143. — 33. Spiegler, Arch. f. Gyn. 1930, 143. — 34. Petrowa, Ber. 16, 243; Ginek. 1928, 7, 715. — 35. Iwanyi, Rodecurt und Linzenmeier, zit. nach Bock, Ber. 18, 17. — 36. Spiro, P., Verhandlungen d. deutsch. Ges. f. inn. Med., Wiesbaden 1930. — 37. Rossenbeck, Biochem. Z. 208, 428. —

38. Kramer und Tisdall, J. biol. Chemie 1921, 47, 475. — 39. Dies., J. biol. Chemie 1921, 46, 339. — 40. Tschopp, zit. nach Rossenbeck, Arch. f. Gyn. 140. — 41. Heubner, zit. nach E. Adler, Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie von Bethe-Bergmann. — 42. Mond und Netter, zit. nach E. Adler Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie von Bethe-Bergmann. — 43. Spiegler, Arch. f. Gyn. 1931, 145. — 44. Seitz, L., Referat auf dem Gyn.-Kongreß 1929. Pathol. d. Plazenta. — 45. Kraus, F., und Zondek, S. G. Klin. Wschr. 1923, 2, 382; 1924, 3, 707; 1925, 4, 905. — 46. Seitz, L., und Thierry Münch. med. Wschr. 1913, 16.

Lebenslauf.

Ich, Eberhard Krug, bin geboren am 22. II. 1905 zu Darmstadt als Sohn des jetzigen Ober-Regierungsrates Wilhelm Krug. Nach Besuch der Gymnasien zu Mainz und Gießen bestand ich die Reifeprüfung Ostern 1923. Dann studierte ich Medizin und Chemie an den Universitäten Gießen, München und Kiel und legte die beiden chemischen Verbandsprüfungen und am 12. Juni 1930 die medizinische Staatsprüfung ab. Mein praktisches Jahr absolvierte ich an der Universitäts-Frauenklinik und an der Medizinischen Universitäts-Poliklinik zu Gießen. Seit dem 1. August 1931 bin ich als Volontär-Assistent an der Gießener Universitäts-Frauenklinik tätig.

Herrn Priv.-Dozent Rossenbeck möchte ich an dieser Stelle für vielfache Anregung und tatkräftige Unterstützung bei der Arbeit meinen herzlichsten Dank aussprechen.